



심정지 후 치료적 저체온 유도 of 임상 적용

Clinical Implementation of Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest

양 혁 준 | 가천의대 응급의학과 | Hyuk Jun Yang, MD

Department of Emergency Medicine, Gachon University College of Medicine

E-mail : yanghj@gilhospital.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(12): 1173 - 1179

Abstract

Post-resuscitative induced hypothermia lowers mortality, reduces neurologic impairment after cardiac arrest, and is recommended by 2005 CPR guidelines of American Heart Association. This article reviews the mechanisms of hypothermic neuroprotection, the clinical trials that support its use after cardiac arrest, as well as the impact of hypothermia on patient management and prognosis. In caring for patients suffering ischemic brain injury after cardiac arrest, the role of the physician is no longer limited to conventional therapy but also extends to active involvement in clinical management which includes the use of therapeutic hypothermia. Therapeutic hypothermia is a feasible treatment and can be used safely and effectively at emergency department and ICU setting.

Keywords: Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Therapeutic hypothermia

핵심용어: 심정지; 심폐소생술; 치료적 저체온 유도

서론

생활방식의 서구화에 따른 심장혈관 질환의 증가로 인하여 심근경색 등에 의한 심정지의 발생 가능성이 급격히 높아지고 있으며 돌연사 하는 경우가 많다. 급성 심정지의 발생 가능성은 30대에서는 인구 10만명당 30명에 불과하지만, 50대에서는 인구 10만명당 100명으로 급증하기 시작하여, 60대에 300명, 70대에 700명으로 급격히 증가한다. 따라서 심혈관 질환의 급격한 증가와 인구 구조의 고령화는 급사 환자의 발생률을 상승시키는 중요한 요소로 작용하고 있다. 우리나라 심정지 환자의 생존율은 불과 3.0~4.0%로 보고되고 있으며 이는 선진국의 15~18%에 비하면 현저히 낮은 수준이다(1). 최근 심폐소생술의 발전, 약물치

료, 전기적 제세동 치료의 확대로 순환회복률은 증가하였음에도 불구하고 심정지 사망률이 크게 줄지 못한 이유는 심정지로 인해 뇌허혈 재관류 손상으로 인한 소생 후 뇌병증(postresuscitation encephalopathy)이라 불리는 신경학적 손상의 후유증이 남아서 의식을 회복하지 못하고 식물인간 상태, 뇌사 상태에 빠져서 결국 사망에 이르기 때문이라 할 수 있다(2~4). 이로 인한 사회 경제적 손실 또한 무시하지 못할 정도이며 살아남은 환자와 그 가족들 또한 삶의 질이 크게 문제가 될 수 있다. 따라서 심정지 후 심폐소생술을 시행하여 순환 회복된 환자에게 뇌손상의 후유증을 줄일 수 있는 여러 가지의 치료법들이 시도되어 왔다. 그 중에서도 치료적 저체온 유도는 1950년대 개심술에 성공적으로 적용되었으며, 심정지 환자에 대해서는 1950년대 후반 이후 적

용되었으나 치료 효과가 입증되지 않았고 기술적인 어려움 때문에 중단되었다. 그러나 이후로 심정지 환자의 치료적 저체온 유도 요법은 여러 동물실험을 통하여 뇌의 기능적 회복과 조직학적 개선의 결과들이 발표되면서 다시 주목을 받기 시작했고 2000년대에 들어서면서 주목할 만한 임상적인 결과들이 발표되면서 본격적으로 임상에서 치료법으로 이용되었다. 그리고 2005년 미국심장협회 전문심폐소생술 권고안에 채택되면서 전 세계적으로 확산되기 시작했으며 국내에서도 이미 많은 대학병원들에서 적용하고 있다.

2002년 치료적 저체온 유도에 대한 대표적인 2개의 전향적인 무작위 연구 결과가 발표되었으며 이 결과는 유럽 5개국의 9곳 그리고 오스트레일리아의 4곳 병원의 연구 결과를 토대로 하였다. 이 연구 대상의 포함기준은 심실세동에 의한 심정지 후 자발순환회복된 병원 전 심정지 성인 환자가 혼수상태가 지속되는 경우, 기관내 삽관 및 기계적 환기를 요하는 환자를 대상으로 하였고 유럽 국가의 연구 대상에서 추가 포함기준은 목격된 심정지, 쓰러진 순간부터 소생술이 시작된 시점(응급의료진에 의한)까지 5~15분 경과, 쓰러진 시점부터 자발순환회복 순간까지 60분 이하인 환자를 대상으로 삼았다. 제외기준은 심인성 쇼크, 심근수축제와 혈관수축제 사용에도 불구하고 90 mmHg 이하로 수축기 혈압이 유지되는 경우, 심장성 원인이 아닐 가능성이 있을 때, 뇌손상, 뇌경색 또는 뇌출혈, 약물중독에 의한 심정지 환자 경우는 연구대상에서 제외하였다. 유럽의 연구는 찬 공기를 순환시키는 매트리스와 얼음주머니를 이용한 저체온 유도를 하였고 치료의 목표 온도를 32~34℃로 설정하여 24시간 동안 저체온을 유도한 뒤 수동적 재가온(passive rewarming)을 하였다. 오스트레일리아 연구는 머리와 몸통에 얼음주머니를 접촉하여 저체온 유도를 했으며 33℃와 37℃의 두 구간 비교 연구를 하였다. 이 때 치료적 저체온 유도는 내원 후 12시간을 유지하였으며 18시간째에는 능동적 재가온(active rewarming)을 시작했다. 두 연구의 결과를 비교하였더니 유럽의 연구에서는 치료적 저체온 유도를 시행한 심정지 환자의 39~55%에서 양호한 신경학적 예후를 보였고 오스트레일리아 연구는 26~49%에서 양호한 신경학적 예후를 보이며 생존 퇴원했던 것으로 나타났다. 이

와 같이 두 연구의 결과에 힘입어 심정지 후 순환회복된 환자에게 적극적으로 치료적 저체온 유도를 시행하게 되어 많은 환자들이 신경학적으로 양호한 상태로 생존하게 됨으로써 심폐소생술의 결과를 크게 향상시키는 결과를 가져오게 되었다(5~7).

작용 기전

순환정지에 의한 심정지는 대부분의 심장성 심정지 환자에서 발생한다. 즉 심실세동 등의 부정맥이 발생하여 조직으로의 혈류가 갑자기 중단되면 조직 내의 산소는 짧은 시간 내에 고갈된다. 순환이 정지되면 조직이 저산소 상태에 빠질 뿐 아니라, 조직으로의 포도당 공급도 중지되므로 혐기성 대사조차도 금방 중지된다. 따라서 순환정지에 의한 심정지가 발생하면 세포내 유산의 축적량이 많지 않으며 ATP는 급격히 고갈된다. 그러나 순환정지에 의하여 심정지가 발생한 환자에서는 심정지가 발생하기 전 비교적 정상적인 조직 혈류량이 유지된 경우가 많으므로 심박동이 회복되면 정상적인 조직의 기능을 회복할 수 있다.

순환이 정지되면 대뇌의 산소는 10초 이내에 고갈되며, 5분이 경과하면 ATP의 고갈로 인하여 비가역적인 뇌손상이 시작된다. 따라서 4~10분 이내에 순환정지 상태가 교정되지 못하면 심박동이 회복되더라도 심각한 뇌손상이 남게 된다.

심정지에 의한 뇌혈류 차단은 뇌손상을 유발하게 되는데, 뇌손상의 기전은 크게 허혈 단계와 재관류 단계에서 발생하게 된다. 현상학적으로 세포사의 단계는 세 가지로 구분될 수 있는데 첫 번째는 허혈 자체로 인한 세포괴사로 세포막의 파괴가 즉각적인 세포괴사를 초래하게 된다고 설명할 수 있다(8). 지연성 신경세포사는 재관류 동안에 일어나는 작용 기전으로 계획되어진 세포사멸인 세포자멸사(apoptosis)와 자가포식(autophagocytosis) 현상으로 발현된다(9). 세포에서 발생하는 비가역적 손상의 기전은 완전히 규명되지는 않았지만, 세포가 비가역적 손상을 받았을 때 발생하는 형태학적 변화는 비교적 잘 알려져 있다. 세포에 나타나는 비가역적 손상 중 가장 먼저 발생하는 것은 세포의

부종이다. 즉 조직으로의 혈류가 정지되어 ATP가 고갈되면 세포막에 있는 Na/K 펌프(sodium/potassium pump)의 활동이 중지되면서 K^+ 이 세포 밖으로 새어나가고 Na^+ 은 세포 내로 유입된다. Na^+ 의 세포내 유입은 세포내 삼투압을 급격히 증가시켜 세포부종을 초래한다. 세포내 Na^+ 의 증가는 Na^+ - Ca^{2+} 교환을 촉진하여 세포 내에는 칼슘의 농도가 급격히 상승한다. 증가된 세포내 칼슘은 세포막과 세포내 기관의 손상을 초래하게 된다. 세포괴사에 있어서 가장 중요한 변화는 세포막의 손상이다. 세포막의 인지질과 세포내 칼슘이 증가함에 따라 활성화된 인지질분해효소에 의하여 대사되면 세포막은 생명 현상을 유지하는 고유의 기능을 잃어버리게 된다. 결국 조직의 비가역적 손상은 허혈로 인한 ATP 생성의 중단, 세포막의 기능상실 및 기계적 파괴, 세포내 칼슘의 증가에 의하여 유발되는 것으로 알려져 있다(10).

순환정지가 발생하더라도 비가역적 손상이 발생하기 전에 조직을 재관류시키면 대부분의 조직이 기능을 되찾을 수 있다. 그러나 조직이 재관류되지 않고 순환정지가 계속되면 조직의 손상이 진행하게 된다.

허혈이 시작된 후 세포의 괴사가 발생할 때까지의 시간은 각 조직에 따라 다르다. 뇌 세포는 5분 정도의 허혈에 의하여 비가역적 손상이 발생하지만 심근 세포는 30~40분, 간 세포는 1~2시간 이내의 허혈 후에도 세포 기능을 회복할 수 있다. 이와 같이 조직에 따라 허혈에 견딜 수 있는 시간이 다르므로 심정지 환자에서 심폐소생술로 심박동이 회복되더라도 일부 조직의 기능이 회복되지 않을 수 있다. 조직의 기능이 회복되지 않는 대표적인 경우가 심정지로부터 소생된 후에도 뇌의 기능이 영구적으로 회복되지 않는 상태인 뇌사이다(11).

이와 같이 심정지 후 허혈 및 재관류로부터 비롯된 신경 손상에는 여러 가지 물질들이 관여하는데 활성산소유리기, 칼슘이온, calpain, 인지질대사 및 세포자멸사 과정의 활성화 등이 작용하게 된다. 이러한 과정의 여러 물질들을 차단하고 억제하는 효과적인 방법으로 치료적 저체온 유도에 의해 생존환자의 신경학적 예후가 개선되는 기전을 추론해 볼 수 있다. 정상 뇌 조직은 28℃ 이상에서 체온이 1℃ 하강시 산소 대사가 6% 정도 감소하지만, 심정지 환자에서 치료적 저

체온 유도시 산소 대사 감소는 유의한 정도로 감소하지 않으며 재관류 손상에 연루된 많은 화학 작용을 억제하는 역할을 할 것이라고 생각된다. 저체온에 의한 신경세포의 보호기전은 정확히 밝혀지지 않았으나, 신경세포의 자멸사 감소, 허혈 재관류에 의해 유발되는 흥분독성반응 저하, 이온 펌프 부전으로 인한 세포내 양이온 농도의 변화, 염증성 매개물질 분비 저하, 산소유리기 발생 감소와 부종 완화 등 허혈 재관류 손상에 발생하는 일련의 연쇄 반응의 여러 단계에 다각적으로 작용하는 것으로 설명된다(12~14).

저체온 유도에 의한 신경세포 보호작용은 허혈로 인한 병리적 기전을 둔화시킴으로써 작용하게 된다. 예컨대 뇌 대사의 감소, 세포막 이온차 손실의 감소, 유리기 감소, 항염증 효과 등이 일어나게 된다. 뇌산소 소모량이 체온이 1℃ 감소할 때마다 6%씩 감소되며 결과적으로 뇌세포내 에너지 대사 감소, ATP 소모의 감소, 산성화 억제, 당대사 개선 등의 효과가 나타난다(11). 심정지로 인한 뇌허혈 재관류시 세포 내로 칼슘이 이동하고 흥분독성 작용이 일어난다. 특히 흥분성 신경전달물질인 glutamate가 과다 발생하는 결과를 일으킨다. 하지만 치료적 저체온 유도를 하게 되면 흥분성 신경전달물질인 glutamate가 과다 발생이 되지 않음으로써 신경세포 보호작용에 기여하게 된다(15). Glutamate 흥분독성작용은 세포내 칼슘 역류와 관련되고 이 때 calpain과 칼슘 의존성 활성화효소들을 활성화해서 신경세포 손상을 일으켜서 결국 신경세포괴사나 신경세포 자멸사가 나타나는데 치료적 저체온 유도를 통해 이러한 병리작용을 감소시키거나 없앨 수 있는 것이다. 재관류 후에 유리기 발생은 인산대사를 포함한 여러 기전을 통해서 세포손상과 세포사를 일으키게 되는데 치료적 저체온 유도를 통해 수산화기 및 과산화수소 등의 반응성 산소기들의 농도를 낮출 수 있다(16). 저체온이 어떻게 산소 유리기의 감소에 작용하는지의 기전은 명확하지 않으나 분명한 것은 감소된 유리 산소기가 뇌신경세포 보호에 기여한다는 점이다. 허혈 후 염증반응은 NF- κ B 작용, 소구세포 활성화, 염증매개 물질의 생산, 백혈구 침투 등을 통해서 신경세포 손상에 기여하는데 저체온 유도를 통해서 이러한 작용들을 감소시킬 수 있다(17).

임상 적용

심실세동에 의한 병원 전 심정지 환자가 혼수상태가 지속 되면 치료적 저체온 유도를 권유한다. 심실세동에 의한 병원 전 심정지 환자가 치료적 저체온 유도의 가장 많은 효과를 보지만, 최근의 연구에 의하면 다른 원인에 의한 병원 전 심정지 환자들도 치료적 저체온 유도를 통해 이득을 얻을 수 있음을 시사한다. 급성 심근경색증으로 인한 심정지 발생시 혈전용해제 사용은 치료적 저체온 유도 요법과 함께 사용될 수 있지만, 심한 심인성 쇼크, 생명을 위협하는 부정맥, 임신부, 출혈성 소인을 가진 환자에게는 치료적 저체온 유도가 시행되어서는 안된다고 한다.

치료적 저체온 유도의 방법에 대해서는 향후 추가적인 연구를 필요로 하며 적절한 목표 온도, 저체온 시간, 냉각 및 재가온 속도를 결정하는 것이 중요하며 이에 대한 유럽과 오스트레일리아에서의 대표적 무작위 전향적 연구 결과에 따르면 냉각은 가능한 빨리 시행되어야 하지만 4~6시간 정도 뒤에 시작되더라도 성공적인 결과를 보일 수 있다고 하며 유럽에서 시행된 연구에 의하면 자발순환회복 후 심부 체온이 32~34℃ 도달하는 데 4~16시간 소요되었다고 한다. 일반적으로 치료적 저체온 유도를 위한 체온 냉각법은 외부 냉각법(external cooling method)과 내부 냉각법(internal cooling method)으로 분류될 수 있다(18, 19). 외부 냉각법은 간단하지만 심부 체온을 하강하는데 시간이 많이 소요된다고 하며 방법으로는 냉각 담요를 덮어주거나 얼음주머니를 목, 겨드랑이, 사타구니에 접촉시키며, 젖은 수건과 선풍기 그리고 냉각 헬멧을 이용한 방법을 사용할 수 있다. 내부 냉각법은 최근에 도입된 장비를 이용하여 목이나 서혜부의 중심정맥혈관 내에 도관을 넣어서 냉각수를 도관 주위로 계속 순환시키는 방법으로 혈관내 냉각법(endovascular cooling method)이라고 하며 이 방법은 다소 침습적인 방법이나 신속한 냉각 효과와 일정한 온도로 체온을 유지시키며 관리가 수월하다는 장점이 있다. 두 냉각법의 차이에 따른 신경학적 예후 개선의 효과와 합병증 발생률에는 통계적인 유의한 차이는 나타나지 않았다. 또 다른 연구에서는 심정지 환자가 순환회복이 되면 즉시 30분간 4℃ 정

질액 30 ml/kg를 대량 정맥 주사하는 방법을 사용하여 심부체온을 신속히 감소시키는 냉각법을 병행할 것을 권장하며 이 방법으로 인하여 폐부종이나 다른 합병증을 유발하지 않는다고 발표하여 최근 병행 사용이 가능하게 되었으며 이 방법은 신속하며 안정적인 저체온 유지가 장점이기도 하다(20). 위, 방광, 복강 및 흉강을 냉각수를 이용하여 세척하는 방법을 이용할 수 있으나 복강, 흉강 세척은 침습적 이어서 일반적으로 이용되지는 않으며 그 밖에 체외 혈액순환법이 있는데 신속한 저체온 유도에는 매우 효과적이거나 이 방법 또한 너무 침습적인 방법이어서 일반적으로 이용하지는 않는다. 소아에서는 심정지가 성인과는 달리 특징적으로 호흡 부전에 의한 원인이 대부분이기 때문에 유럽과 오스트레일리아의 연구에서는 소아 심정지는 치료적 저체온 유도 요법을 시행하지는 않았다.

치료적 저체온 유도는 모든 장기에 영향을 끼칠 수 있으며 특히 심정지 후 저체온 유도는 환자가 잠재적으로 합병증 이환의 위험성을 증가시킬 수 있다. 치료적 저체온 유도 중에 발생하는 떨림 현상은 체온이 1~2℃ 감소하면서 발생되는데 떨림으로 인한 근육운동의 증가로 체온 상승을 가져와 저체온 유도에 장애가 될 수 있으므로 신경근 차단제와 진정제를 이용하여 막을 수 있으며 부정맥, 감염, 응고 장애 등의 부작용은 중등도 저체온 요법(< 32℃)시 증가하는 것으로 보인다(21). 일반적으로 저체온 유도의 심혈관계에 대한 생리학적 변화는 서맥, 전신혈관 저항성의 증가, 심전도 변화 등이 있고 전해질 불균형, 혈당 조절의 어려움, 혈액 응고장애 등이 나타날 수 있다. 그 밖의 생리학적 변화로는 심박출 계수의 감소, 신기능의 변화, 감염의 증가, 젖산 산혈증, 췌장염, 혈소판 감소 등이 알려져 왔다(22). 따라서 심정지 환자의 치료적 저체온 유도는 지속적이며 적극적인 환자의 혈액학적 감시와 반복적인 검사를 통해 이와 같은 문제들을 최소화 할 수 있으며 유럽과 오스트레일리아에서 시행된 두 연구의 결과에 의하면 정상 체온을 유지했던 심정지 환자와의 통계적으로 유의한 합병증의 발생은 없었다고 보고 하였다. 최근의 국내의 연구에서도 치료 방법에 따른 합병증을 비교 분석하기 위해 저칼륨혈증, 경련, 폐렴, 부정맥, 출혈의 정의를 기존 보고와 동일하게 적용하여 보존적 치료

군과 비교 분석하였더니 두 군간의 합병증 발생 빈도 차이는 없었다. 이는 경도의 저체온 요법 시행시 추가적인 합병증이 발생하지 않는다는 타 연구 보고들의 결과와 일치하였다. 그러나 저체온 요법군의 합병증을 기존 연구와 비교 분석시 폐렴과 경련의 발생빈도가 높았다고 하며 폐렴 발생 빈도는 심질환 외에도 폐렴 발생 소지가 많은 질식, 익수 등에 의한 심정지 환자들인 경우 높은 발생 빈도를 보였다. 경련 발생률은 심정지의 시간이 긴 무수축 또는 무맥성 전기활동 심정지 환자에서 장기간 지속된 대뇌 저관류 현상으로 인해 뇌손상의 정도가 심한 경우 비롯될 수 있으며 기존 보고의 합병증 정의에 포함되지 않으나 저혈압도 치료적 저체온 유도의 임상 적용에 있어 문제점으로 지적되는 주요 합병증 중의 하나이다. 심정지 후 순환회복을 보인 환자에서 혈중 코르티솔 및 부신피질 자극호르몬 검사를 시행하였을 때 상대적 부신 기능 부전이 있는 경우 환자의 나쁜 예후와 관련이 있었으며 따라서 상대적 부신 기능 부전이 있는 환자들에는 스테로이드, 즉 코르티솔 투여를 고려해야 한다(23).

심정지 생존자의 신경학적 예후 예측은 매우 어려운 작업 중의 하나이며 1985년에 Levy 등은 저산소성 허혈 혼수 환자의 예후 예측 연구에서 동공반사, 개안(eye opening), 운동반응 등이 예후 판단에 유용하다고 하였고 이 당시는 치료적 저체온 유도가 이용되지 않은 연구였다(24). 이후에 Booth 등에 의하면 불량한 예후를 판단하는 가장 좋은 예측 인자는 24시간 경과 시점에서 각막반사와 동공반사가 없는 경우, 24시간 쯤 통증자극 무반응, 24시간 또는 72시간 시점에 운동반사가 없는 경우 예후가 불량함을 알 수 있다고 하였다(25).

심정지 후 저산소성 허혈 뇌손상으로 인한 신경학적 예후 판단을 위한 생화학적 표지자로는 creatine kinase-BB (CK-BB), neuron specific enolase (NSE), S-100B protein, lactate dehydrogenase (LDH), glutamate oxalacetate (GOT) 등이 알려져 있다(26). 특히 NSE와 S-100B는 최근의 두 전향적 무작위 임상 연구에서 저체온 유도에 따른 신경학적 예후 예측을 위한 생화학적 표지자로 채택되어 24시간, 36시간, 48시간에 두 군간 비교하였으며 NSE의 측정값이 정상 체온군과 비교해서 치료적 저체온 유도군에

서 낮게 측정되었으나 S-100B는 두 군간의 차이가 없었다(27). 더욱 중요한 것은 생존, 의식회복, Pittsburgh Outcome Scale에 따른 좋은 예후는 24시간과 48시간 사이에서 NSE 감소와 유의하게 관련되어 있었으며 S-100B는 차이가 없었다. 이러한 결과는 NSE가 치료적 저체온 유도로 치료한 심정지 환자의 신경학적 좋은 예후 예측에 도움이 된다는 것을 암시한다. 하지만 NSE나 S-100B가 신경학적으로 나쁜 예후 예측에는 의미있는 명확한 결과가 나오지 않았다. 또 다른 연구에 의하면 심정지 환자에 대한 치료적 저체온 유도시에 S-100B는 대조군과 비교하여 24시간 이내에 농도가 감소되어 치료적 저체온 유도 초기에 의미있는 좋은 예후 예측 표지자로 의미가 있다고 하였으나 나쁜 예후 예측 표지자로는 명확하지 않다고 하였다(28). 생화학적 표지자 외에 체감각유발전위(somatosensory evoked potentials, SSEP) 검사가 저산소성 허혈 혼수 환자의 신경학적 예후 예측에 도움이 되어 사용되고 있다(29, 30).

요 약

치료적 저체온 유도는 심정지로 인한 뇌신경세포 손상의 보호작용 효과를 갖고 있으며 2002년 유럽과 오스트레일리아에서의 주목할 만한 두 전향적 무작위 임상연구의 발표에서 보듯이 심정지 환자의 신경학적 예후가 개선되는 것을 알 수 있었다. 이러한 결과를 토대로 미국심장협회에서는 2005년 전문심폐소생술 권고 지침을 통하여 병원 전 심정지 환자가 초기 리듬이 심실세동인 경우 심폐소생술 후 자발순환회복 되었으나 의식이 회복되지 않으면 응급실이나 중환자실에서 가능한 빨리 체온을 32~34℃로 냉각하여 12시간 내지 24시간 동안 치료적 저체온 유도를 하도록 권하고 있으며 이와 같은 치료적 저체온 유도는 다른 종류의 심정지 리듬, 즉 무수축이나 무맥성 전기활동이 발생된 병원 내 심정지 환자의 치료에도 적용하면 신경학적 예후 개선에 도움이 될 수 있다고 한다. 전신적인 저체온 유도는 거의 모든 신체장기에 영향을 끼칠 수 있으나 24시간 이내의 짧은 기간 동안 경도의 저체온 냉각법은 심각한 합병증의 발생 없이 인체가 견디어 낼 수 있는 정도이며 치료적 저체온

유도를 시행함으로써 심정지 환자의 신경학적 예후의 개선을 가져올 수 있게 되었다. 신경학적 예후를 판단할 수 있는 확실한 생화학적 지표는 아직 없으나 NSE, S-100B 등이 치료적 저체온 유도 시점에 따른 좋은 예후 판단에 도움이 된다고 하며 체감각유발전위(SSEP) 검사가 저산소성 허혈 혼수 환자의 신경학적 예후 판단에 유용한 검사로 사용될 수 있다.

참고문헌

- Hwang SO, Kim SH, et al. 2006 KACPR guideline for CPR, 1st ed. Seoul: KACPR, 2006: 1-4.
- Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158-2163.
- Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the "chain of survival" concept. A statement for health professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 1991; 83: 1832-1847.
- Maramattom BV, Wijdicks EF. Postresuscitation encephalopathy. Current views, management, and prognostication. *Neurologist* 2005; 11: 234-243.
- Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out of hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346: 557-563.
- The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549-556.
- Holzer M, Bernard SA, Hachimi Idrissi S, Roine RO, Sterz F, Muller M. Collaborative group on induced hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: systematic review and individual patient data meta analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 414-418.
- Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; 79: 1431-1568.
- Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995; 146: 3-15.
- Clarke PG. Developmental cell death: morphological diversity and multiple mechanisms. *Anat Embryol (Berl)* 1990; 181: 195-213.
- White BC, Sullivan JM, DeGracia DJ, Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, Rafols JA, Krause GS. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci* 2000; 179: 1-33.
- Otis AB, Jude J. Effect of body temperature on pulmonary gas exchange. *Am J Physiol* 1957; 188: 355-359.
- Wong KC. Physiology and pharmacology of hypothermia. *West J Med* 1983; 138: 227-232.
- McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griepp RB. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1895-1899.
- Harada K, Maekawa T, Tsuruta R, Kaneko T, Sadamitsu D, Yamashita T, Yoshida Ki K. Hypothermia inhibits translocation of CaM kinase II and PKC-alpha, beta, gamma isoforms and fodrin proteolysis in rat brain synaptosome during ischemia-reperfusion. *J Neurosci Res* 2002; 67: 664-669.
- Globus MYT, Busto R, Lin B, Schnipper H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intraschemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1995; 65: 1250-1256.
- Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurol Res* 2004; 26: 884-892.
- Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, Persse DE, Burgin WS, Hickenbottom SL, Morgenstern LB, Rosales O, Grotta JC. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001; 104: 1799-1804.
- Diringer MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med* 2004; 32: 559-564.
- Virkkunen I, Yli-Hankala A, Silvast T. Induction of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in prehospital patients using ice-cold Ringer's solution: a pilot study. *Resuscitation* 2004; 62: 299-302.
- Mayer SA, Kowalski RG, Presciutti M, Ostapovich ND, McGann E, Fitzsimmons BF, Yavagal DR, Du YE, Naidech AM, Janjua NA, Claassen J, Kreiter KT, Parra A, Commichau C. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients. *Crit Care Med* 2004; 32: 2508-2515.
- Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med* 1995; 23: 698-704.
- Kim JJ, Shin JH, Lim YS, Kim CK, Kim JK, Hyun SY, Yang HJ, Lee G, Choi YC. Relative adrenal insufficiency in postresuscitation patients. *J Korean Soc Emerg Med* 2008; 19: 498-505.
- Levy DE, Bates D, Caronna JJ, Cartledge NE, Knill-Jones RP, Lapinski RH, Singer BH, Shaw DA, Plum F. Prognosis in nontraumatic coma. *Ann Intern Med* 1981; 94: 293-301.
- Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004; 291: 870-879.

26. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1661-1667.
27. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, Takkunen O. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003; 34: 2881-2886.
28. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, Schiettecate J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. The evolution of serum astroglial S-100 [beta] protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation* 2005; 64: 187-192.
29. Tiainen M, Kovala TT, Takkunen OS, Roine RO. Somatosensory and brain stem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2005; 33: 1736-1740.
30. Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 141-145.



Peer Reviewers' Commentary

이 논문은 심정지로부터 소생된 환자의 뇌손상을 최소화하는 치료법으로서 저체온 치료에 대한 소개, 저체온 치료의 기전 및 임상적용 방법에 대하여 기술하고 있다. 심정지 후 발생하는 뇌손상은 심정지로부터 소생된 환자의 예후를 결정하는 가장 중요한 요인으로서 아직까지 획기적인 치료방법이 개발되지 않고 있다. 목격자에 의한 심폐소생술 시행률이 5%에도 미치지 못하는 우리나라의 현실에서는 병원 이외의 장소에서 심정지가 발생한 사람의 대부분에서 소생 후 뇌손상이 발생한다. 필자가 소개하고 있는 저체온 치료법은 소생 후 뇌손상을 경감시키는 거의 유일한 치료로서 소생 후 환자에게 적용되고 있다. 저체온 치료는 전향적 다기관 대조연구를 통하여 소생 후 환자의 의식 수준을 향상시키는 것으로 증명되었다. 그러나 아직까지 의료기관마다 조금씩 상이한 저체온 치료 프로토콜(저체온 유지 기간, 적정 유지 체온, 저체온 유도 방법 등)이 사용되고 있으며, 저체온 치료의 작용기전, 치료방법에 대한 논란이 있다. 소생 후 환자를 치료하는 임상 의사가 쉽게 적용할 수 있도록 저체온 치료의 지침과 표준 프로토콜을 제시하는 부분은 향후 저체온 치료법에 대한 추가 연구를 통하여 해결하여야 할 과제가 될 것이다.

[정리: 편집위원회]